

ト. 臨床試験の成績に関する資料

1. 提出された資料の概略

今回の申請にあたり、新たに実施された臨床試験はない。肝細胞癌に対する無水エタノール注入療法（PEIT を含む）の有効性・安全性が医学薬学上の公知であることを示す国内の成書（文献番号 1～32）、第 15 回全国原発性肝癌追跡調査報告、国内の公表論文（文献番号ト-4～17）及び公表されている国内一般臨床試験の結果が提出された。

(1) 国内の成書

肝細胞癌に対する PEIT の適応及びエタノール注入量について、以下のような成書が提出された。

1	井上敦雄：経皮的エタノール注入療法. 肝癌治療テクニックマニュアル（大阪府立成人病センター内科肝臓グループ編），p27-42，南江堂，東京，2002
2	黒川典枝：肝癌 内科治療. コンセンサス肝疾患 2002 診断・治療と病態（矢野右人，林 紀夫，沖田 極編），p199-204，日本メディカルセンター，東京，2002
3	池田健次：肝癌に対する内科的局所療法：エタノール注入療法，マイクロ波凝固療法，ラジオ波焼灼療法. 今日の治療指針 2002（山口 徹，北原光夫編），p330-331，医学書院，東京，2002
4	沖田 極：原発性・転移性肝癌（内科）. 今日の治療指針 2002（山口 徹，北原光夫編），p349-350，医学書院，東京，2002
5	椎名秀一朗，寺谷卓馬，小俣政男：経皮的エタノール注入療法（PEIT）および経皮的マイクロ波凝固療法（PMCT）. 肝細胞癌治療マニュアル（山中若樹，田中正俊，坂元亨宇編），p78-84，南江堂，東京，2002
6	江原正明：肝細胞癌の PEI. 消化器癌の外科治療 専門医にきく最新の臨床（上西紀夫，田中雅夫編），p226-227，中外医学社，東京，2001
7	古瀬純司：経皮的エタノール注入療法（PEI）. 肝癌治療 A to Z—国立がんセンター東病院の治療戦略（国立がんセンター東病院肝臓グループ編），p100-108，医学書院，東京，2001
8	田村興子，祐徳浩紀，沖田 極：PEI 療法の実際. 肝臓病 専門医にきく最新の臨床（戸田剛太郎，沖田 極，田中直見編），p216-217，中外医学社，東京，2000
9	椎名秀一朗，小俣政男：肝細胞癌 PEIT. プラクティカル内科シリーズ 9 肝硬変・肝細胞癌—診断のすすめ方と治療戦略（沖田 極編），p110-116，南江堂，東京，2000
10	池田健次：エタノール局注療法とマイクロ波凝固療法. 肝細胞癌の予知・診断・治療（改訂版）（池田健次編），p124-144，メディカルレビュー社，大阪，1999
11	磯田憲夫，井戸健一：肝細胞癌 非観血的治療. 消化器疾患最新の治療 1999-2000（戸田剛太郎，杉町圭蔵，中村孝司編），p315-319，東京，南江堂，1999
12	大西久仁彦：肝細胞癌の治療. 慢性肝炎・肝硬変・肝癌 新しい展開と診療の実際（藤原研司編），p241-249，永井書店，大阪，1999
13	江原正明，杉浦信之，税所宏光：経皮的エタノール注入療法. 消化器疾患の IVR① 肝・膵疾患の IVR 治療（税所宏光，江原正明編），p24-35，メジカルビュー社，東京，1999
14	田中克明，沼田和司，岡崎 博，中村三郎：TAE-PEI 併用療法. 消化器疾患の IVR① 肝・膵疾患の IVR 治療（税所宏光，江原正明編），p36-47，メジカルビュー社，東京，1999

15	金子周一, 小林健一: 肝腫瘍. 内科学 2 分冊版 [I] (黒川 清, 松澤佑次編), p881-886, 文光堂, 東京, 1999
16	江原正明: 肝細胞癌に対する内科的アプローチ. 内科学 2 分冊版 [I] (黒川 清, 松澤佑次編), p930-932, 文光堂, 東京, 1999
17	小尾俊太郎, 椎名秀一朗, 今村雅俊: 経皮的エタノール注入療法 (PEIT). Bed Side ノートシリーズ② 肝癌 (田上龍男編), p115-124, 現代医療社, 東京, 1999
18	児島邦明, 二川俊二: 治療のストラテジー. 胆・肝・膵フロンティア□肝細胞癌 診断・治療の最前線 (沖田 極, 神代正道, 小林健一, 二川俊二編), p89-92, 診断と治療社, 東京, 1999
19	椎名秀一朗, 寺谷卓馬, 小俣政男: 治療のストラテジー 経皮的エタノール注入療法 (PEIT) を中心とした経皮的局所療法について. 胆・肝・膵フロンティア□肝細胞癌 診断・治療の最前線 (沖田 極, 神代正道, 小林健一, 二川俊二編), p93-97, 診断と治療社, 東京, 1999
20	関 守一, 坂口浩樹: 内科的治療戦略 Percutaneous ethanol injection therapy (PEIT). 肝癌の治療戦略～最適治療法を目指して～ (肝病態研究会編), p199-205, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1999
21	望月 圭, 友田 要: PEIT (CT 下 PEIT を含む). 肝癌の低侵襲治療 (中村仁信, 林 紀夫編), p93-115, 医学書院, 東京, 1999
22	井廻道夫: 肝腫瘍. EBM 現代内科学 (黒川 清, 齋藤英彦, 矢崎義雄編), p1009-1014, 金芳社, 京都, 1997
23	杉浦信之, 北 和彦, 江原正明: 早期肝細胞に対する PEI. 肝癌－診断と治療 (沖田 極, 市田隆文編), p271-278, 日本メディカルセンター, 東京, 1997
24	椎名秀一朗, 今村雅俊, 小俣政男: 大型肝細胞癌に対する PEIT. 肝癌－診断と治療 (沖田 極, 市田隆文編), p279-282, 日本メディカルセンター, 東京, 1997
25	江原正明: 肝癌. 新臨床内科学 第7版 (大藤正雄, 齋藤 厚, 沖田 極, 篠原幸人, 柏崎禎夫, 貫和敏博, 春日雅人, 橋本信也, 木村 健, 細田瑳一, 吉良枝郎, 溝口秀昭, 黒川 清, 矢崎義雄, 西元寺克禮, 和田 攻編), p754-759, 医学書院, 東京, 1997
26	黒川典枝: 治療－内科的治療. 肝炎・肝硬変・肝癌－新しい臨床のストラテジー (沖田 極編), p140-148, 中外医学社, 東京, 1995
27	谷川久一: 肝癌 1. FOCUS 消化器① 肝・胆・膵疾患の薬物療法 (鎌田武信編), p120-126, 中山書店, 東京, 1994
28	杉浦信之, 江原正明, 大藤正雄: 肝癌 2. FOCUS 消化器① 肝・胆・膵疾患の薬物療法 (鎌田武信編), p127-134, 中山書店, 東京, 1994
29	友田 要: 肝細胞癌: PEIT. 新しい IVR の実際 (岩崎尚彌, 古井 滋編), p288-291, 中外医学社, 東京, 1994
30	黒川典枝: 原発性肝癌. 肝臓病診療マニュアル (沖田 極編), p140-175, 中外医学社, 東京, 1994
31	岡本英三, 山中若樹: エタノール注入療法 (PEI). 肝癌診療マニュアル, p147-150, 医学書院, 東京, 1992
32	江原正明, 北 和彦, 大藤正雄: 局所注入療法. 最新内科学大系－第 50 巻肝癌 (井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史麿, 垂井清一郎編), p158-166, 中山書店, 東京, 1991

上記成書では、肝細胞癌のうち、腫瘍径 3cm 以内、腫瘍数 3 個以内が一般的な適応とされているが、multiple-needle insertion technique を用いて腫瘍径に制限を設けないとする

総合評価	腫瘍治療効果度	随伴病巣治療効果	新病巣
CR (著効; complete response)	TE V	D	なし
PR (有効; partial response)	TE IV	R	
MR (やや有効 ; minor response)	TE III		
NC (不変; no change)	TE II		
PD (進 行 ; progressive disease)	TE I	A	あり

エタノール注入療法単独症例の累積生存率について、第10回から第15回(1988～1999年)の全国原発性肝癌追跡調査における新規症例のデータに基づいて算出された結果、全対症例の5年生存率は48.8%であった。

(3) 国内の公表論文

肝細胞癌に対するPEITの安全性について、以下のような公表論文が提出された。これらの文献は、データベース「医学中央雑誌」を用いて「(経皮的エタノール注入療法 or PEIT) and (肝癌 or 肝細胞癌)」をキーワードとして1987～2001年の範囲で検索された。この結果、441件の文献が抽出され、abstractの査読により133件の文献が収集された。このうちPEITを施行した「症例数」及び「副作用(合併症)発現例数」が明記されている14文献が採択された。なお、データを重複利用していると考えられる文献については最新の文献が採択された。

ト-4	椎名秀一郎, 寺谷卓馬, 小尾俊太郎, 浜村啓介, 小池幸宏, 赤松雅俊, 藤島知則, 建石良介, 石川 隆, 菅田美保, 黒田英克, 吉田英雄, 佐藤新平, 今村雅俊, 小俣政男: 肝腫瘍に対する局所療法, 経皮的エタノール注入療法 (PEIT). 臨床画像 17: 868-876, 2001
ト-5	江原正明, 福田浩之, 吉川正治, 杉浦信之, 税所宏光: 肝細胞癌に対するPEIT. 癌の臨床 47: 1073-1079, 2001
ト-6	井内英人, 二宮常之, 熊木天児, 河相恵子, 日浅陽一, 舩本俊一, 同堯浩二郎, 堀池典生, 恩地森一: 肝細胞癌に対する経皮的の高周波熱凝固療法と経皮的エタノール注入療法の合併症の比較検討. 肝臓 40: 76, 1999
ト-7	峯村正実, 平野克治, 南部修二, 國谷 等, 村田浩之, 河相 覚, 菓子井良郎, 安村 敏, 岡田和彦, 清水幸裕, 高原照美, 樋口清博, 渡辺明治: PEITの合併症の検討. 肝臓 40: 166, 1999
ト-8	金 守良, 井本 勉, 新谷繁之, 佐々木一憲, 林 祥剛, 松岡利幸, 金 啓二: 肝細胞癌 (HCC) に対するエタノール注入療法 (PEIT) の合併症-肝外播種性転移例と肝外A-Vシャント例について-. 肝臓 40: 167, 1999
ト-9	中村佳子, 宮口信吾, 海老沼浩利: 当院における肝細胞癌 (HCC) に対するエタノール局所療法 (PEIT) の合併症. 肝臓 40: 167, 1999
ト-10	小橋春彦, 松本誠司, 三上昌之, 若林 肇, 平岡佐規子, 中村圭吾, 川原祥朗, 藤木茂篤, 北田信吾: 肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法 (PEIT) に伴う合併症と対策. 肝臓 40: 168, 1999
ト-11	森近 茂, 貴志文俊, 古城研二, 平田 健, 丸山陸郎, 有正修道: 肝細胞癌に対する超音波ガイド下穿刺による経皮的エタノール注入療法の臨床的検討. 福山医学 1: 63-68, 1991

ト-12	山田俊彦, 阿部毅彦, 青木 均, 橋本良明, 斎藤修一, 松本達彦, 竹原 健, 湯浅圭一朗, 桜井誠司, 竹澤二郎, 長嶺竹明, 山田昇司, 小林節雄: PEIT による合併症. 肝腫瘍生検と画像 3: 172-177, 1990
ト-13	佐藤博道, 末宗康宏, 大西 博, 木村哲也, 徳光誠司, 小林敏成: 肝腫瘍生検および PEIT の合併症. 肝腫瘍生検と画像 3: 159-165, 1990
ト-14	山本晋一郎, 大元謙治, 井手口清治, 高取敬子, 山本亮輔, 大海庸世, 日野一成, 平野 寛: エタノール大量局注による肝細胞癌治療法の検討. 川崎医学会誌 16: 23-28, 1990
ト-15	肝腫瘍生検研究会: アンケート調査, 肝腫瘍生検ならびにエタノール局注療法 (PEIT) の合併症アンケート調査報告. 肝腫瘍生検と画像 3: 209-211, 1990
ト-16	孝田雅彦, 大居慎治, 岡本公夫, 三好洋二, 大槻博司, 中沢さわ子, 山西康仁, 池本 純: 肝細胞癌に対する超音波映像下エタノール局注療法. 大阪回生病院臨床集報 149: 33-38, 1989
ト-17	谷川久一, 真島康雄, 藤本隆史: 新しい治療法, 肝癌に対するエタノール注入療法 (PEIT). 臨床医 14: 976-978, 1988

上記文献報告では、計 2429 例に対する安全性が検討されており、発現頻度の高い副作用として疼痛 9.0%~76%、発熱 6.7%~54%、GOT・GPT の上昇 1.2%~37.9%、血圧低下 1%~26.7%、血圧上昇 20%~23%、嘔気・嘔吐 3%~13%、酩酊感 7%~9%等が報告されている。また、投与手技に関連した合併症として、気胸 0.15%、胸腔内出血 0.06%、血胸 0.4%、腹腔内出血 0.5~1.2%、胆管気管支瘻 0.1%、胆管損傷 1.2%、胆管内出血 0.1%、胆道出血 0.13~0.9%、穿刺ルート転移 0.2%、腹膜播種 0.5%、腹腔内播種 0.5%、肝外 A-V シャント形成 0.9%等が報告されている。さらに、重篤な副作用として、肝癌破裂 5%、肝梗塞 0.4%~5%、肝不全 0.13%等が報告されている。

(4) 一般臨床試験 (公表論文は 基礎と臨床 30: 703-726, 1996)

本試験は、肝細胞癌患者の腫瘍結節に対する PEIT における FO-439 の有効性及び安全性を検討することを目的として、1994 年 4 月~1996 年 2 月までの間に、国内の計 11 施設で一般臨床試験として実施された。FO-439 はリドカインを配合した製剤ではあるが、PEIT に関して国内で唯一治験の行われた製剤であることから、公表論文の内容を引用した。

本試験における用法・用量は、超音波映像下に 1 日 1 回、原則として 1 週間に 2 回腫瘍内に注入することとされた。なお、1 回の注入量は 4mL 以内、1 結節あたりの投与回数は腫瘍径により 2~7 回投与することとされた。

本試験には 76 例が登録され、除外例 4 例、脱落例 5 例、評価不能例 9 例を除く 58 例が投与終了 6 ヶ月後の有効性評価症例とされた。また、投与終了 3 ヶ月後の有効性評価症例は、評価判定が実施された 46 例とされ、安全性評価症例は、全投与例のうち除外例を除いた 72 例とされた。(機構注: 腫瘍壊死効果、腫瘍縮小率及び腫瘍治療効果度においては有効性評価症例の小計がそれぞれ 57 例、45 例となっている。)

有効性評価は、肝臓治療直接効果判定基準 (肝臓 35:193-205, 1994) に準じ、腫瘍壊死効果と腫瘍縮小率から腫瘍治療効果度を評価し、腫瘍治療効果度と新病巣の有無から総合評価が行われた。各治療効果は以下のとおりであった。

腫瘍壊死効果

評価時期	著効	有効	やや有効	不変	進行	計	「有効」以上
投与終了 3ヵ月後	41 例 (91.1%)	3 例 (6.7%)	0 例 (0%)	1 例 (2.2%)	0 例 (0%)	45 例	44 例 (97.8%)
投与終了 6ヵ月後	53 例 (93.0%)	2 例 (3.5%)	0 例 (0%)	1 例 (1.8%)	1 例 (1.8%)	57 例	55 例 (96.5%)

注) 著効 : 100%の腫瘍壊死効果を認めた症例
有効 : 腫瘍壊死効果が50%以上、100%未満の症例
やや有効 : 腫瘍壊死効果が25%以上、50%未満の症例
不変 : 腫瘍壊死効果が25%未満の症例
進行 : 腫瘍壊死効果が認められなかった症例

腫瘍縮小率

評価時期	著効	有効	やや有効	不変	進行	計	「有効」以上
投与終了 3ヵ月後	1 例 (2.2%)	4 例 (8.9%)	14 例 (31.1%)	14 例 (31.1%)	12 例 (26.7%)	45 例	5 例 (11.1%)
投与終了 6ヵ月後	1 例 (1.8%)	16 例 (28.1%)	19 例 (33.3%)	13 例 (22.8%)	8 例 (14.0%)	57 例	17 例 (29.8%)

注) 著効 : 100%の腫瘍縮小率を認めた症例
有効 : 腫瘍縮小率が50%以上、100%未満の症例
やや有効 : 腫瘍縮小率が25%以上、50%未満の症例
不変 : 腫瘍縮小率が25%未満か、増大が25%未満の症例
進行 : 25%以上の増大を認めた症例

腫瘍治療効果度

評価時期	著効	有効	やや有効	不変	進行	計	「有効」以上
投与終了 3ヵ月後	41 例 (91.1%)	1 例 (2.2%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)	3 例 (6.7%)	45 例	42 例 (93.3%)
投与終了 6ヵ月後	53 例 (93.0%)	2 例 (3.5%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)	2 例 (3.5%)	57 例	55 例 (96.5%)

注)

腫瘍治療効果度		腫瘍壊死効果				
		100%	100%>≧50%	50%>≧25%	25%未満	なし
腫瘍縮小率	100%	著効	—	—	—	—
	100%>≧50%	著効	有効	有効	有効	有効
	50%>≧25%	著効	有効	やや有効	やや有効	やや有効
	25%未満	著効	有効	やや有効	不変	不変
	25%以上増大	著効	進行			

新病巣の有無

投与終了6ヵ月以内の局所再発は58例中4例(6.9%)、投与部位以外からの再発は8例(13.8%)であり、再発例は合計11例(うち1例は局所・他部位再発例)であった。

総合評価

評価時期	CR	PR	MR	NC	PD	計	「PR」以上
投与終了 3ヵ月後	39例 (84.8%)	1例 (2.2%)	0例 (0%)	0例 (0%)	6例 (13.0%)	46例	87.0%
投与終了 6ヵ月後	46例 (79.3%)	1例 (1.7%)	0例 (0%)	0例 (0%)	11例 (19.0%)	58例	81.0% [68.6~90.1]

[] : 95%信頼区間 (%)

注) CR (著効) : 腫瘍治療効果度が「著効」で新病巣が出現しなかった症例
 PR (有効) : 腫瘍治療効果度が「有効」で新病巣が出現しなかった症例
 MR (やや有効) : 腫瘍治療効果度が「やや有効」で新病巣が出現しなかった症例
 NC (不変) : 腫瘍治療効果度が「不変」で新病巣が出現しなかった症例
 PD (進行) : 腫瘍治療効果度が「進行」か、あるいは新病巣が出現した症例

有害事象は、固形がん化学療法直接効果判定基準の副作用の記載様式(日本癌治療学会 21:951-953,1986)に従って判定された。

安全性評価対象72例中、副作用の発現率は93.1%(67例)、投与薬剤との関連性が否定できないとされた臨床検査値異常の発現率は47.2%(34例83件)であった。このうち発現頻度が5%以上であったものは、穿刺部疼痛62.5%(45/72例)、発熱51.5%(35/72例)、右季肋部疼痛31.9%(23/72例)、血圧上昇29.6%(21/72例)、心窩部疼痛29.2%(21/72例)、酔感27.8%(20/72例)、灼熱感27.8%(20/72例)、悪心・嘔吐23.6%(17/72例)、食欲不振22.2%(16/72例)、血圧低下19.7%(14/72例)、腹部疼痛16.7%(12/72例)、GPT上昇18.3%(13/71例)、GOT上昇14.1%(10/71例)、ALP上昇9.9%(7/71例)、ICGR₁₅増加7.7%(1/13例)、総ビリルビン上昇7.1%(5/70例)、LDH上昇7.0%(5/71例)、血清総蛋白低下7.0%(5/71例)、アルブミン低下7.0%(5/71例)、尿糖6.2%(4/65例)、直接ビリルビン上昇5.7%(4/70例)、総コレステロール低下5.6%(4/71例)、血糖上昇5.2%(3/58例)であった。また、Grade3以上の有害事象は、悪心・嘔吐5.6%(4/72例)、血圧低下2.8%(2/72例)、食欲不振2.8%(2/72例)、門脈血栓1.4%(1/72例)であった。

観察期間中に2例の死亡が報告されたが、いずれも肝癌の再発進展及び肝硬変の進行による肝不全が原因であり、投与薬剤との因果関係はないものとされた。

2. 機構における審査内容

機構は主として以下の検討を行った。

(1) 公知申請の妥当性について

機構は、エタノール注入療法に関する記載が国内の信頼できる成書に数多く認められ、国際的な教科書(Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Edition:588-590,2001、

CECIL Textbook of Medicine 21st Edition:820-821,2000、Cancer Medicine e.5:1410-1411,2000、CANCER Principle & Practice of Oncology 6th Edition:696-697,2001 等) や National Cancer Institute PDQ (Physician Data Query)

(<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/adult-primary-liver/HealthProfessional>) 等においてもその記載が認められること、日本肝臓学会による全国原発性肝臓追跡調査報告により国内での使用実績があることから、肝細胞癌に対する治療体系においてエタノール注入療法は、手術、肝動脈塞栓療法とならんで既に一定の評価が得られているものとする。したがって、本療法が公知であるとして差し支えないものとする。

(2) PEIT の位置付けについて

機構は、国内での調査が 1999 年時点の統計を基にしていること及びラジオ波焼灼療法 (以下、RFA) やマイクロ波焼灼療法 (以下、PMCT) 等の新たな治療法が報告されてきていることを踏まえ、現時点における本治療法の位置付け及び RFA や PMCT との併用の可能性について考察するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

国内の調査では、日本肝臓学会から報告されている「第 15 回全国原発性肝臓追跡調査報告 1998～1999」(以下、「第 15 回追跡調査報告」) が、現時点においても最新の調査報告である。

肝細胞癌に対する治療法としては、主に外科的治療として肝切除及び肝移植、内科的治療 (局所療法) として肝動脈塞栓療法 (TAE)、PEIT、PMCT、RFA がある。これらの治療法のうち、根治性が高い肝切除が第一選択と考えられているが、患者の体力、肝予備能、腫瘍の局在部位、腫瘍の大きさ、インフォームドコンセントによる患者の意思を考慮し、適切な治療法が選択されている。特に、肝硬変合併例では肝不全等重篤な合併症を引き起こす可能性があることから、肝機能に影響が大きい肝切除術は施行できない可能性が高い。

PEIT は、1982 年に杉浦ら (肝臓 24:920,1983) により開発されて以降、長年にわたり多くの施設において治療方法や有効性及び安全性の報告がなされてきた。なかでも第 15 回追跡調査報告は、世界的に見ても大規模に行われている調査報告であり、その報告において PEIT は奏効率 83.0% (2854/3438 例)、3 年生存率 69.9% と良好な治療成績が示され、5 年生存率 48.8% と肝切除の 52.3% を比較しても遜色ない成績が示されている。また、PEIT の使用器具としては、基本的に超音波及びプローブ、PEIT 針 (ニードル)、生検針があれば治療可能であり、簡便で安価である。このように、PEIT は有効性・安全性・簡便性の面から、肝細胞癌の局所療法の主軸として考えられている。一方、1999 年頃から RFA が導入され、1 回で大きな範囲を破壊できるという PEIT の長所と予想通りの壊死範囲が得られるという PMCT の長所を兼ね備えた治療法として普及しつつある。しかしながら、設備の面及び治療者の技術習得が必要となることから、早急に全ての施設において RFA が施行可能な状態になるとは考えにくい。また、第 15 回追跡調査報告において、RFA は奏効率 90.3% (243/269 例) と良好な成績が示されているが (日本肝臓学会:73-75,2002)、施行開始からほぼ 4 年しか経過していないことから、5 年生存率に代表される長期成績の報告がほとんど無い現状である。それに対し、PEIT は 5 年生存率も明らかとなっており、有効性・安全性が確立された治療法であると考えられる。RFA の普及に伴い、その治療効果と共に明ら

かになりつつある問題点として、腫瘍の存在部位により、RFA による熱の波及が原因と考えられる胆嚢炎や消化管穿孔、胸水を引き起こす危険性が報告されている (Radiology 27:217,2000、消化器外科 24 (5) :700-709,2001)。このほかに、血管に近傍の腫瘍に対しては、血管の持つラジエーター効果により不十分な治療につながる可能性があることも報告されている (消化器外科 24 (5) :700-709,2001)。このような RFA の適応困難な部位及び治療効果が不十分となりうる可能性のある部位の肝細胞癌については、PEIT による治療が考えられる。以上より、PEIT は、これまでの長期間、多数例への使用実績から局所療法として肝細胞癌に対する治療効果及び遠隔成績が確立されている治療法であり、簡便で優れた治療法であると考えられる。また、比較的、治療による合併症も少ないことから、現時点においても、局所療法として第一選択になりうると思う。特に、肝予備能の比較的悪化した患者や RFA が施行困難な部位の肝細胞癌に対する治療として、PEIT の重要性は高いと考える。

次に、RFA や PMCT との併用の可能性について考察を行う。

PMCT は、ほぼ予想通りの壊死範囲 (長軸 2.4cm、短軸 1.6cm の楕円球状) が得られ、治療効果は被膜の存在などに制限されないという長所があるが、壊死範囲が小さく限定されるため、2cm の病変であっても数回の穿刺を必要とするという短所がある。さらに、凝固を開始すると電極周囲にガスが発生し停滞するため、病変が見つらくなり一回の治療で病変各部に穿刺して完全壊死を得ることは困難となると言われている (肝胆膵 39:827-831,1999)。これに対し、PEIT は 1 回の治療でかなり大きな範囲を壊死できるという長所があるが、被膜が形成されているような大型肝細胞癌に対しては、被膜や隔壁により治療効果が制限されるという短所が指摘されている。PEIT 及び PMCT を併用することにより両治療法の長所を組み合わせ、大型肝細胞癌に対する治療法として、病変内部の破壊には PEIT を用い、安全域の確保には主に PMCT を用いることで、完全壊死を行うことが可能となるため、実用的な方法であるとされている (肝細胞癌治療マニュアル:78-84,南江堂,2002 等)。一方、RFA は、1 回の治療で大きな範囲を壊死させることができる PEIT の長所と、ある一定の壊死範囲をほぼ確実に得られる PMCT の長所を兼ね備えた治療法であると考えられる。長期生存率に関する有効性は明確になっていないが、近年、RFA による肝細胞癌治療の成績が蓄積されつつあり、その解析結果が待たれているところである。しかしながら、上述のように RFA に関連する問題点も明らかになりつつあり、RFA の施行が困難な部位の肝細胞癌に対しては、PEIT を併用して治療が行われることがある。最近では、PEIT によりエタノール注入後に RFA を施行することで、RFA により腫瘍の被膜や隔壁を破壊し、加温されたエタノールが腫瘍内部や被膜外に浸透するため、治療の相乗効果が得られるという報告がある (肝癌 ラジオ波熱凝固療法の実践:128-132,南江堂,2001)。これらのことから、今後は RFA と PEIT の併用が広く普及し、肝細胞癌の治療オプションとなることが期待されている。肝細胞癌の局所療法の選択肢の 1 つとして、PEIT、PMCT 及び RFA 等が存在するが、それぞれの単独治療では、腫瘍の発現部位や大きさなどにより治療が困難となることがあるため、このような場合には、各治療法の長所を生かし、欠点を補い合うことで、個々の患者の状態に合わせた治療が行われていくものと考えられる。

機構は、肝細胞癌に対する局所療法にはいくつかの選択肢があり、今後 RFA の有効性・安全性に関するエビデンスが集積されれば、RFA の需要が高まる可能性は否定できないと

考えるものの、エタノール注入療法は、肝細胞癌の局所療法として現時点で最も情報の集積がなされている治療法であり、その位置付けは本邦において既に確立されているものと判断する。その上で、エタノール注入療法と他の局所療法の併用については、各局所療法における欠点を相補するために個々の症例において判断がなされるものと考え、この回答を了承した。

次に、国内外における PEIT の臨床的位置付けの違いについて申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

海外における肝細胞癌の治療法として、肝臓移植、肝切除、局所療法が行われており、このうち肝移植は 5 cm 以下の単発腫瘍あるいは 3 cm 以下の 3 結節の腫瘍といった適応条件を満たした場合には、優れた 5 年生存率 (75%) が期待できると報告されている (Hepato-Gastroenterology, 49:12-16, 2002)。しかしながら、臓器提供まで長時間を要するため、この間に症状が悪化し、適応外となることもある。肝移植が、臓器提供者の不足により限られている一方で、肝切除や局所療法が移植の待機期間の処置として提唱されており、国外においても肝切除や PEIT が肝細胞癌治療において、大きな役割を果たしていると報告されている。2000 年 9 月、EASL (European Association for the Study of the Liver) が主催する「Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma」と題する会議がスペインで開催され、欧州、米国、日本の専門家により、肝細胞癌の診断と治療に関して討議された。この会議で討議された肝細胞癌に対する治療法については、最終報告として「肝切除、肝移植及び局所療法では、適切な患者を選択し適応することで、各治療法において高い CR 率が得られ、なかでも腫瘍径 5cm 以下の単発腫瘍、あるいは腫瘍径 3cm 以下、3 結節の腫瘍では生存期間の延長も期待できる。しかしながら、これらの治療法間での無作為化比較試験は行われていないため、治療法の選択に際しては、コホート研究のデータや個々の医療機関における技術経験に基づくべきである」と報告されている。その中でも局所療法については、「PEIT が標準的な治療法と考えるべきであり、RFA、PMCT、凍結療法などの治療法については、無作為化比較試験を実施し、腫瘍に対する奏効率だけでなく、遠隔成績、費用を PEIT と比較すべきである」とされている (Journal of Hepatology 35:421-430, 2001)。以上より、国外における肝細胞癌の治療においては、国内では普及していない肝移植が、その根治性の高さや予後の成績から、適応となる患者については第一選択とされている。しかしながら、臓器提供者が不足している状況があり、臓器提供者が見つかるまでに肝移植の適応外となる患者も少なくない。そのため、肝移植が受けられるまでの治療法として PEIT 等が推奨されており、肝細胞癌治療において大きな役割を果たしていると考えられる。特に 3cm 以下の肝細胞癌に対しては PEIT における CR 率は高く、肝切除の施行出来ない高齢者に対して推奨されている。このように、国内外の PEIT の位置付けの違いは、肝細胞癌の治療における肝移植の普及状況にあると考えられる。肝移植が普及していない国内では、PEIT を含めた各治療法が肝細胞癌治療の主体となっているのに対し、肝移植が普及している国外では肝移植までの待機期間における治療方法として考えられている点が大きく異なると思われる。また、肝移植の適応外の患者に対しては、本邦と同様に肝切除又は局所療法が患者状態にあわせて選択されており、中でも腫瘍径 3cm 以下の腫瘍における PEIT の重要性は一致するところと考えられる。

機構は、肝細胞癌に対する局所療法の位置付けは国内外で異なるものの、エタノール注入

療法はいずれの治療体系の中においても不可欠なものであると判断し、この回答を了承した。

(3) PEIT の適応について

①病期、全身状態について

機構は、PEIT の適応について、適応となる病期や肝機能などの全身状態等を明確にまとめるよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

一般的に肝細胞癌患者の 80%以上は肝硬変を合併しており、過度の治療は肝不全を生じるため、治療前の肝機能障害の評価を行うことは非常に重要である。肝細胞癌に対する局所療法の中で、PEIT は治療による肝障害が比較的少なく、難治性の腹水、高度黄疸等、重篤な肝不全を除いた大多数の症例に適応となりうると考えられる。肝癌細胞の臨床病期を示す肝障害度は、項目として、腹水、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、ICG R₁₅、プロトロンビン活性値によって判定されるため、これらの項目が、成書においてどのように設定されているかを明らかにすることで、PEIT が適応となる病期が明らかになると考える。

腹水については、「コントロール不能な腹水がない（多量の腹水が無い、難治性の腹水が無い、高度腹水が無いを含む）」及び「腹水が無い（腹水貯留なしを含む）」がほとんどであった。特に「コントロール不能な腹水がない」とされている成書が最も多いことから、腹水症例の取り扱いについては、原則として「コントロール不能な腹水がない」までが腹水症例に関する PEIT の適応になると考えられる。なお、これを原発性肝癌取扱い規約（第 4 版）（以下、取扱い規約）における肝障害度で評価すると、腹水に関しては「A：なし」、
「B：治療効果あり」に該当すると考えられる。

総ビリルビン値については、肝機能の基準として規定している成書の記載が多く、ほとんどが 3.0mg/dL 以下の症例に対して適応とされており、そのほかでは 4.0mg/dL 以下、3.0～4.0mg/dL 以下、5.0mg/dL 以下とされていた。ほとんどの成書で、総ビリルビン値 3.0mg/dL 以下が適応とされているが、4.0mg/dL 以下と規定する成書も多数あることから、原則として総ビリルビン値 3.0～4.0mg/dL 以下の患者に対して PEIT が適応になると考えられる。なお、これを取扱い規約における肝障害度で評価すると、血清ビリルビン値に関しては「A：2.0mg/dL 未満」、「B：2.0～3.0mg/dL」に該当し、個々の症例によっては「C：3.0mg/dL 超」においても該当することが考えられる。

上記 2 項目のほかに成書の記載において規定されている項目で多く認められたのがプロトロンビン活性（%）と血小板数であった。プロトロンビン活性はそのほとんどが 35%以上を適応としていた。また、血小板数は 3～4 万/mm²以上で PEIT の適応としている成書が最も多かった。肝不全の症状の一つとして出血傾向があるが、PEIT ではエタノールが組織を凝固するため、大量出血を起こすことは稀であると考えられる。しかし、穿刺療法であることから、出血傾向の確認は重要であると思われる。成書の記載から、出血傾向に関しては原則としてプロトロンビン活性 35%以上または血小板数 3～4 万/mm²以上が PEIT の適応であると考えられる。なお、取扱い規約における肝障害度で評価すると、プロトロンビン活性に関しては「A：70%超」、「B：40～70%」に該当し、個々の症例によっては「C：50%未満」

においても該当することが考えられる。

以上より、PEIT の適応となる臨床病期は、成書に適応として規定されている項目（腹水症例、総ビリルビン値及び出血傾向）の条件から、原則として取扱い規約における肝障害度 A、B が該当すると考えられる。しかしながら、成書において規定されている項目には肝障害度 C に該当する場合もあり、症例によっては肝障害度 C が適応になる可能性もある。肝細胞癌の治療は、肝障害度だけでなく腫瘍の個数及び大きさなど様々な要因により適切な治療法が選択される。特に、肝障害度 C に該当するような肝予備能が低下している症例では、肝臓に対する侵襲が強い肝切除術は不適である可能性が高く、局所療法しか施行できないことが予想される。このような状態の症例に対しては、PEIT が選択される可能性があると考えられる。

機構は、PEIT の適応となる病期について、肝障害度 C に該当するような肝予備能が低下している症例においては治療選択肢が限られており、患者の状態にあわせて可能な治療を行う以外の手段がないことを考慮すると、肝障害度 A、B に規定せず、成書での記載を踏まえて、申請者が、総ビリルビン値 3mg/dL 以上の患者、管理困難な腹水を有する患者、重篤な肝障害を有する患者、重篤な出血傾向を有する患者を添付文書において原則禁忌としたことは妥当と判断する。

②腫瘍被膜の有無について

機構は、被膜を有する肝細胞癌に対しては PEIT の有効性について否定的な報告も認められることから、被膜の有無について適応を明らかにするよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

被膜及び隔壁を有する腫瘍に対しては、PEIT 施行後に腫瘍が被膜内、被膜外に残存するため、治療部位からの再発が高頻度に見られることが報告されている（肝細胞癌の治療、慢性肝炎・肝硬変・肝癌 新しい展開と診療の実際:241-249,1999）。これは、腫瘍内部に隔壁が形成されていたり、明らかな被膜を有しているものに対しては、エタノールの拡散が穿刺部位に限られ、その効果が不十分となるため、目標とする周囲の正常肝組織を含めた腫瘍の完全壊死が得られないことが要因と考えられている。しかしながら、このような被膜及び隔壁を有する腫瘍に対しても、多方向からのエタノール注入、または、それぞれのコンパートメントごとに穿刺してエタノール注入を行い、腫瘍サイズより 2~3mm 大きく安全域をとることで治療が行えるとされている（肝癌の低侵襲治療:93-115,1999）。さらに、椎名らはこのような腫瘍に対して効率よくエタノールを注入することを目的に、multiple-needle insertion technique を開発し、良好な成績が得られたことを報告している（肝細胞癌治療マニュアル:78-84,2002 等）。また、患者の肝予備能にもよるが、TAE と PEIT を併用することで、TAE による結節内の壊死化によりエタノールが比較的抵抗無く注入可能となり、エタノールの浸潤に際し障害となる腫瘍内の隔壁も TAE により変性を起こすために浸潤しやすくなることも言われている。加えて、TAE 施行により肝動脈が遮断され、エタノール

の washout が遅くなるため、長時間停滞することで大きな範囲を壊死でき、PEIT の治療回数を減らし治療期間を短縮できると言われている。以上より、被膜を有する腫瘍に対しても注入方法を工夫し、確実な安全域を取ることで、PEIT で治療可能であると考えられる。なお、TAE が施行可能であれば、併用することにより確実に安全域が確保でき、治療期間も短縮できるという点からも有用であると推察する。

機構は、手技の工夫により被膜や隔壁を有する肝細胞癌に対しても PEIT による治療は可能と判断し、この回答を了承した。また、PEIT と TAE の併用については他の局所療法との併用と同様に、有効であるとする報告も多く認められることから、明らかなエビデンスはないものの、肝細胞癌の治療経過中に多くの治療を組み合わせるという現在の治療体系を考慮すると、個々の症例にあわせて医療現場で判断がなされるべきものと考えられる。

③腫瘍の大きさについて

機構は、腫瘍径 3cm 以内が一般的な適応であるとされたことについて、成書によって異なる記載も見受けられることから、日本肝癌研究会の第 15 回全国原発性肝癌追跡調査報告結果において腫瘍径毎に奏効率を示した上で、腫瘍径 3cm を超える病変に対する有効性について見解を示すよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

1997～1999 年において、椎名らの報告では「エタノール注入療法 (PEIT) の適応は、本邦では従来、病変の最大径 3cm 以内、病変数 3 個以内とされてきたが、適応拡大に努力し、当科の適応としては multiple-needle insertion technique による PEIT 施行時の工夫により、特に腫瘍径の制限は設けていない。」とされており (大型肝細胞癌に対する PEIT、肝癌—診断と治療:279-282,1997 等)、PEIT 単独で最大径 11.2cm の腫瘍に対する治療経験が報告されている。しかしながら、2002 年には、同じく椎名らが「特に腫瘍径に制限は設けていないが、腫瘍径が大きければよりきちんと安全域を確保しなければならないため、PEIT 単独よりも PEIT・PMCT 併用のほうが実用的である。」と報告している。さらに、その報告の中では PEIT と PMCT の併用は、両者の長所を組み合わせることで、PEIT によって病変内部の破壊をし、PMCT によって安全域を確保できるため、必要な治療回数も減らせ、大型肝細胞癌に対して有用であると結論していた。このように 1997～1999 年当初に、大きな病変に対する肝細胞癌の治療法として「multiple-needle insertion technique」が開発されたが、近年になって PMCT 等、他の治療法が開発され、これらの治療法と PEIT を併用するほうがより実用的な治療法であると考えられていると推察する。したがって、「multiple-needle insertion technique」により腫瘍径に制限を設けないという考えもあるが、原則的に PEIT の適応となる腫瘍径は 3cm 以内であると考えられる。

日本肝癌研究会の「第 15 回全国原発性肝癌追跡調査報告 1998～1999」(以下、「第 15 回追跡調査報告」) の解析開始後に追加及び修正のあった症例のデータを含めた最新のものをを用いて、PEIT の総合評価を主腫瘍最大径毎に再集計した結果、奏効率 (PR 以上) は、腫瘍径 1cm 以下で 90.2%、2cm 以下で 87.9%、3cm 以下で 82.5%、5cm 以下で 70.8%、超 5cm で 61.1%と何れも比較的高い奏効率が認められた。このうち、腫瘍径 3cm 以下までは

PEIT 全体での奏効率 83.0%とほぼ等しいかそれ以上の高い奏効率が認められたが、腫瘍径 5cm 以下及び超 5cm の奏効率では 70.8%、61.1%と下回っていた。なお、PEIT で用いられた手技の内訳（通常 PEIT 単独、multiple-needle insertion technique 等）については第 15 回追跡調査報告中のアンケート項目に無いため、手技の内訳毎の奏効率を示すことはできなかった。

以上より、腫瘍径 3cm を超える病変に対する PEIT の有効性については、椎名らの「multiple-needle insertion technique」による治療報告から良好な成績が示されているものの、最近の成書では、腫瘍径の大きな肝細胞癌に対しては PEIT と PMCT の併用が実用的であるとする記載が認められること、以前より TAE に PEIT を併用する治療法が有効であるとする報告（肝臓 31:944-951,1990、Hepatogastroenterology 41:25-29,1994 等）が国内外から多くなされていることから、大型肝細胞癌に対しては、より実用的で確実に安全域（機構注：癌細胞の遺残が認められない確実な治療範囲及び周囲組織への安全性が確保できる範囲の意と解釈する）が確保できる点から他の治療法と併用することが適切であると考えられる。したがって、PEIT における治療は、原則として腫瘍径 3cm 以下の病変に対して施行することが適切であると考え、臨床現場においては、個々の患者の肝予備能や病変部位又は術者の技術等のさまざまな要因から、臨床医の判断で適切な治療が選択されることが望ましいと考える。

機構は、PEIT の適応となる腫瘍径について、Cancer Medicine (e.5:1410-1411,2000) では 4cm 以下、National Cancer Institute PDQ では 5cm 以下等、海外において異なる記載が認められるものの、国内外での PEIT の位置付けが異なること、国内の成書の多くに腫瘍径を 3cm 以下とする記載が認められること及び腫瘍径 3cm を超える病変に対しては有効性が下がる可能性が指摘されていることを踏まえ、原則として腫瘍径 3cm 以下の病変に対して施行することが適切であるとする回答を了承した。

機構は、この回答を踏まえ、添付文書における情報提供の方策について申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

腫瘍の大きさや種類により本治療法の有効性が異なり、原則として腫瘍径 3cm 以下の病変に対して施行することが適切とする点について、注意喚起の必要性があると判断し、添付文書（案）を下記の内容に修正する。

1. 重要な基本的注意

- (4) PEIT 単独による治療は、最大腫瘍径 3cm 以内の病変を原則とし、3cm を超える病変に対して治療を行う場合には、他の治療法との併用を考慮するなど、慎重に実施すること。

機構は、この回答を了承した。

(4) 効能・効果について

機構は、申請効能・効果を肝細胞癌のみに限定した点について説明した上で、エタノール注入療法に用いるものであることを明確にするよう申請者に再考を求めた。申請者は、以下のように回答した。

原発性肝癌は、肝細胞が癌化する肝細胞癌、胆管の上皮細胞が癌化する胆管細胞癌、肝細胞癌と胆管細胞癌の混合型に主に分類され、日本肝癌研究会の第 15 回追跡調査報告では、原発性肝癌 18843 例中、肝細胞癌 17885 例 (94.9%)、胆管細胞癌 626 例 (3.3%)、混合型 101 例 (0.5%) であった。肝細胞癌に対する治療法の 1 つとして、エタノール注入療法が施行されていたが、胆管細胞癌に対しては、慢性肝障害を併存することが少ないため広範囲肝切除が可能であること、また、転移・浸潤能に富んでおり、リンパ節への転移も多いためこの点を留意しながら郭清を行うことから、肝切除以外に有効な治療法はないと認識されている。第 15 回追跡調査報告において、胆管細胞癌及び混合型に対してもエタノール注入療法が施行されているが、胆管細胞癌は著効 9/19 例 (47.4%)、有効 3/19 例 (15.8%)、混合型は有効 1/3 例 (33.3%) であり、有効以上はそれぞれ 63.2% 及び 33.3% の成績であった。胆管細胞癌及び混合型は、肝細胞癌に比べ発現症例が少なく、エタノール注入療法の施行率も胆管細胞癌が 22/523 例 (4.2%)、混合型が 5/86 例 (5.8%) と極めて少ない。

よって、胆管細胞癌及び混合型に対してもエタノール注入療法が選択肢の 1 つとなっているが、その治療効果は明らかではないと判断した。

以上より、多数の肝細胞癌に対するエタノール注入療法施行症例の結果から治療効果が明らかであると判断できるため、本薬の対象疾患を「肝細胞癌」とすることは適当であると考えた。なお、本薬は、肝細胞癌に対するエタノール注入療法に用いるものであることから、これを明らかにするため、本薬の効能・効果を「肝細胞癌におけるエタノール注入療法」と変更する。

機構は、この回答を了承した。

(5) 用法・用量について

機構は、本治療を週に 2 回まで、1 日最大注入量を 10mL 以内と規定することの妥当性及びその根拠について述べるよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

本薬に対する臨床試験は行われていないため、肝細胞癌に対するエタノール注入療法として文献等により報告されている用法・用量を参考に本薬の用法・用量を設定した。報告者により 1 回注入量等は多少異なるものの、エタノール注入療法は通常 1 回 2~6mL (肝癌、診断と治療、日本メディカルセンター:271-278,1997) や 1 回 2~5mL (肝癌の治療戦略、医薬ジャーナル社:199-205,1999) とする記載が成書に認められ、1 回 2~5mL でエタノール注入療法を施行した 62 症例の 1 年生存率は 86%、3 年生存率は 53%、5 年生存率は 35% と報告されている (肝癌の治療戦略、医薬ジャーナル社:199-205,1999)。エタノール注入により、発熱、肝障害 (AST、ALT の上昇) 等が認められることがあるが、通常一過性であり、数日で改善するとされている (肝癌診療 A to Z—国立がんセンター東病院の治療戦略:100-108,2001)。また、エタノール注入直後の効果判定に際しては、CT 所見でエタノールの影響による濃染所見が認められ、腫瘍の残存と識別困難な場合がある。このようなことから、本治療を実施するには数日間の投与間隔が必要である。必要な投与間隔については、週 2~3 回 (消化器疾患最新の治療 1999-2000:315-319,1999)、1~2 日あけて投与 (肝癌治療テクニックマニュアル:27-42,2002) と報告されているものもあるが、多くの報告では週 2 回とされている (今日の治療指針 2002:349-350,2002、肝細胞癌治療マニュアル:78-84,2002 等)。これらの報告から、1 回注入量は 2~5mL、注入回数を週 2 回と設定した。さらに、1

腫瘍に対する総注入量は、腫瘍を球体と考え、その最大半径 r に安全域 (safety margin) を加えた球体の体積分に相当する量とされている。安全域は腫瘍の周辺肝組織まで壊死することにより根治性が高まるという考えから 0.5cm 程度とし、総注入量を $4/3\pi(r+0.5)^3\text{mL}$ としている。本計算式より算出した総注入量を用いて肝細胞癌患者 282 例に PEIT を施行した結果、1 年生存率 86%、3 年生存率 53%、5 年生存率 33%との報告もされている（肝癌の低侵襲治療、医学書院:93-115,1999、内科治療 肝癌 コンセンサス肝疾患、日本メディカルセンター 2002:199~204,2002）。エタノールの必要量は報告者によって多少異なるが、腫瘍径 1cm で 2~8mL、2cm で 6~15mL、3cm で 20~40mL が目安とされている（肝癌治療テクニックマニュアル、南江堂:27-42,2002、肝癌の低侵襲治療、医学書院:93-115,1999 等）。この量を 1 回で投与することは難しく、2cm 以下では 4 回、それ以上では 6 回を 1 クールとするなど、通常、複数回の穿刺によって注入するとされている（肝胆膵疾患の診療のコツ、メディカル・サイエンス・インターナショナル:145-158,1997）。1 日の注入量については、術者の技術的な面や患者の状態、肝機能にも左右されるため、個々の症例で経験に基づき対処すべきとされている。大きな腫瘍では 1 回の注入量が 10mL 以上とする報告や 1 日の総注入量は 20~30mL 以内をしているとの報告もあるが、一般的には 1 日最大注入量は 10mL（肝癌、診断と治療、日本メディカルセンター:271-278,1997）若しくは 10mL 前後の注入に留めておく方が無難とされている（肝癌の低侵襲治療、医学書院:93-115,1999）。以上の使用実態を踏まえ、1 日の最大注入量を 10mL 以内とした。なお、1 日の注入量が 10mL を超える場合の安全性は確立しているといえないため、1 日の最大注入量について、注意喚起の必要性があると判断し、添付文書（案）を下記の内容に修正する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1 日注入量が 10mL を超える場合の安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、1 日最大注入量は 10mL 以内を原則とするが、10mL を超える注入が必要な場合には慎重に注入すること。

機構は、腫瘍径 3cm の病変に対しては注入量として 20~40mL を目安とする成書も認められ、総注入量を $4/3\pi r(r+0.5)^3\text{mL}$ の計算式から算出することについては矛盾のないものとする。また、1 腫瘍に対する治療として、算出された投与量を注入するために要した治療回数及び使用経験に基づく安全性の観点から、原則として 1 日注入量を 10mL 以内とする注意喚起を行うことは許容できるものの用法用量に明確に設定する必要もあると考える。この点については、専門協議の議論を踏まえ判断したい。加えて、添付文書における用法・用量並びに用法・用量に関連する使用上の注意の記載表現については、誤解を招く恐れがあると考えられることから、以下のように記載整備を行う必要があると考えている。

【用法・用量】

- 病変毎に対して総注入量は $4/3\pi(r+0.5)^3\text{mL}$ (r : 腫瘍の最大径の半分 cm)とする。
- 1 日最大注入量は 10mL 以内とし、それ以上の注入量が必要な際は、数回にわけて治療を行うこと。なお、患者の症状等により適宜増減する。ただし、通常、週 2 回の手技を限度とすること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1 日注入量が 10mL を超える場合の安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、10mL を超える注入が必要な場合には患者の状態に注意し、慎重に注入すること。

記載内容については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

（6）安全性について

機構は、1 日注入量が 10mL 以内とされたことを踏まえ、注入量が安全性に与える影響について文献的考察を行うよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

後藤らの報告では、PEIT の副作用のなかでも頻度の多い発熱と肝機能障害を引き起こす因子について検討した結果、エタノール注入量（平均±標準偏差）については、発熱群（ $9.7 \pm 1.8 \text{ mL}$ ）と非発熱群（ $10.3 \pm 3.8 \text{ mL}$ ）、肝障害群（ $10.1 \pm 2.0 \text{ mL}$ ）と非肝障害群（ $10.1 \pm 3.5 \text{ mL}$ ）との間には有意な差は認められなかったとしている（J Med Ultrasonics 24:663-668,1997）。また、椎名らは、大型肝細胞癌に対して 1 日 87mL までのエタノールを注入したが、急性アルコール中毒で治療を要した例はなかったと報告している（肝癌—診断と治療、日本メディカルセンター:279-282,1997）。さらに、山本らは、1 回注入量が 10mL を超える大量注入例 15 例についての副作用を検討した結果、1 回注入量 10~35mL（平均 15.5mL）、注入回数 1~8 回（平均 3.5 回）で血圧低下が 4 例、血圧上昇が 3 例認められ、1 回量 35mL を注入した例では 40.2°C の高熱が認められたが、いずれも一過性であり、1 回注入量が 10mL を超えても安全に施行し得ると報告している（川崎医会誌 16:23-28,1990）。これらのことから、大量のエタノールを注入した際にも安全に使用できているとの報告もあるが、使用経験も少なく、また、エタノールの血中への漏出や肝臓だけでなく周辺臓器への影響、広範囲の組織の壊死に伴う合併症などの危険性を十分に考慮した上での対処が必要となるため、安全性は十分に確認されていないと考えた（毒性の項参照）。これらのことから、添付文書（案）を下記の内容に修正する。

【使用上の注意】

6. その他の注意

- （4）本薬を横隔膜直下の腫瘍に対し使用する場合、治療部の炎症波及またはエタノールの局所外流出による胸水、呼吸苦等が起きる可能性があるため、患者の状態を十分にモニターすること。

機構は、この回答を了承した。

次に機構は、本治療法により腹膜播種を起こした症例報告が認められることから、これらの症例についても添付文書における注意喚起の必要性について見解を述べるよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

癌細胞への穿刺は、癌細胞を他の正常部位に播種させる危険性がある。一般的に 18G 吸引生検針にて 2.5%、14G cutting 針で 1.4%に腹壁播種が起こるとされている（肝癌の低侵襲治療、医学書院:93-115,1999）。肝細胞癌に対するエタノール注入療法（PEIT）では、通常、21G の細い径の針が使われているため、播種を起こす可能性は低いものと考えられているが、穿刺ルートに関するとされる転移（1/634 例：0.2%）（肝腫瘍生検研究会、肝腫瘍生検並びにエタノール注入療法の合併症アンケート調査報告、肝腫瘍生検と画像 3:209-211,1990）、腹壁播種（4/756 例：0.5%）及び腹腔内播種（4/756 例：0.5%）（肝腫瘍に対する局所療法、

経皮的エタノール注入療法（PEIT）、臨床画像 17:868-876,2001）の合併症を発現したとの報告が認められていることから、播種の危険性を完全に否定することはできない。したがって、添付文書における注意喚起の必要があると判断し、以下のように添付文書（案）を修正する。

【使用上の注意】

6. その他の注意

- (5) PEIT において、穿刺ルートに関するとと思われる転移、腹腔内播種及び腹壁播種が起きたとの報告がある。

機構は、腹壁播種のみならず手技に関連した重篤な有害事象が認められたこと及び手技により当該療法の有効性に直接影響を及ぼすことから、添付文書に新たに警告欄を設け、「本薬は、緊急時に十分措置できる医療施設において、エタノール注入療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本薬の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。」等の注意喚起を行う必要があると考え、申請者に指示を行った。申請者より、この指示に従い添付文書に上記の内容を記載し、警告を行うとする回答を得た。

(7) 塩酸リドカインとの併用について

機構は、臨床現場において PEIT を行う際に、無水エタノールに塩酸リドカイン等の局所麻酔剤を加えて行う可能性があると考え、この点について有効性の観点から見解を述べるよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

PEIT に用いるエタノールには、無水エタノールを使用する場合とエタノール注入時の疼痛対策として局所麻酔剤を混入して使用する場合がある（肝癌治療テクニックマニュアル、南江堂:27-42,2002）。一般的には、局所麻酔剤を混入し、90%エタノールとして使用した場合の腫瘍壊死効果が、無水エタノール（99.5%）を使用した場合の効果と遜色ないことが知られている（肝癌 内科治療 コンセンサス肝疾患 2002 診断・治療と病態、日本メディカルセンター:199-204,2002 等）。このことから、局所麻酔剤を加えて PEIT が施行される場合においても、90%以上のエタノール濃度が維持されていれば、腫瘍壊死効果に影響はないものと考えられる。したがって、添付文書における注意喚起の必要があると判断し、以下のように添付文書（案）を修正する。

【使用上の注意】

6. その他の注意

- (6) 本薬に局所麻酔剤を加えて使用する場合、腫瘍壊死効果が確認されているエタノール濃度（90%以上）で使用する。

機構は、この回答を了承した。

3. 承認審査資料適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

無水エタノール注「シミズ」、無水エタノール注「メルク」、無水エタノール注「フソー」については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

無水エタノール注「シミズ」、無水エタノール注「メルク」、無水エタノール注「フソー」については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、肝細胞癌におけるエタノール注入療法としての有効性及び安全性は認められ、かつ、医学薬学上の公知であると判断されたと考えており、以下の機構の判断等の妥当性について専門協議での議論し、それを踏まえ、最終的に判断したいと考える。

1) エタノール注入療法の臨床的位置づけについて

肝細胞癌患者に対する本治療法の位置づけについては、国内外の代表的な教科書に多くの記載が認められること、日本肝癌研究会による全国原発性肝癌追跡調査報告により国内での使用実績が明らかであることから、既に一定の評価が得られているとた。一方、肝細胞癌に対する局所療法としてラジオ波焼灼療法やマイクロ波焼灼療法等の新たな治療法が報告されてきており、これらの治療法に対する本治療法の位置付け或いはこれらの治療法との併用による本治療法の位置付けについては明確ではないものとする。しかしながら、本治療法が①肝細胞癌の局所療法として現時点で最も情報の集積がなされている治療法であること、②他の局所療法との併用については、それぞれの欠点を相補するために行われるものであることから、十分な知識を持った医師であれば臨床現場において個々の症例に対して適正な判断がなされるものと考えており、警告欄で「本薬は、緊急時に十分措置できる医療施設において、エタノール注入療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本薬の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。」を記載し、注意喚起をしたいと考えていること。

2) PEIT の適応について

PEIT の適応となる病期について、肝障害度 C に該当するような肝予備能が低下している症例においては治療選択肢が限られており、患者の状態にあわせて可能な治療を行う以外の手段がないことから、適応を肝障害度 A、B に規定せず、成書での記載を踏まえて、総ビリルビン値 3mg/dL 以上の患者、管理困難な腹水を有する患者、重篤な肝障害を有する患者、重篤な出血傾向を有する患者を添付文書において原則禁忌としたことは妥当と判断したこと。また、PEIT の適応となる腫瘍径は「3cm 以下」とした点について、海外において異なる記載が認められるものの、国内の成書の多くで適応となる腫瘍径は「3cm 以下」との記載があること及び腫瘍径 3cm を超える病変に対しては有効性が下がる可能性が指摘されていることを踏まえ、原則として腫瘍径 3cm 以下の病変に対して施行することが適切であると判断したこと。

3) 用法・用量について

文献等により報告されている用法・用量を参考に、本治療を週に 2 回までを原則として、1 日最大注入量を 10mL 以内と規定することについての妥当性。

以上の審査検討から、この時点で機構は、申請効能・効果を以下のように整備し、用法・用量に関連する使用上の注意を付した上で、承認することは可能であると判断している。

【効能・効果】

肝細胞癌におけるエタノール注入療法

【用法・用量】

病変毎に対して総注入量は $\frac{4}{3}\pi(r+0.5)^3\text{mL}$ (r : 腫瘍の最大径の半分 cm) とする。

1 日最大注入量は 10mL 以内とし、それ以上の注入量が必要な際は、数回にわけて治療を行うこと。なお、患者の症状等により適宜増減する。ただし、通常、週 2 回の手技を限度とすること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1 日注入量が 10mL を超える場合の安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、10mL を超える注入が必要な場合には患者の状態に注意し、慎重に注入すること。